



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 48 375 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**G 01 N 33/48**  
C 12 Q 1/02  
A 61 B 5/00  
A 61 B 5/145

⑳ Aktenzeichen: 100 48 375.5  
㉔ Anmeldetag: 29. 9. 2000  
㉓ Offenlegungstag: 8. 5. 2002

DE 100 48 375 A 1

㉑ Anmelder:  
Delsanter, Michele, 85716 Unterschleißheim, DE;  
Galuszka, Michael, 90443 Nürnberg, DE

㉒ Vertreter:  
Patent- und Rechtsanwälte Sonnenberg &  
Fortmann, 80331 München

㉑ Erfinder:  
Delsanter, Michele, 85716 Unterschleißheim, DE;  
Galuszka, Michael, 90443 Nürnberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gem. Paragraph 43 Abs. 1 Satz PatG ist gestellt

⑥4 Multifunktionale und multiparametrische Biochip-Anordnung

⑥7 Vorgesehen ist ein Biochip mit einer Sensoreinheit zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen, insbesondere zur Messung der Bestandteile von kapillaren, venösen und des arteriellen Bluts, wobei der Biochip mit einer Mikropumpe, einem Controllerchip und einer Sende- und Empfangseinheit versehen ist und die Sensoreinheit zumindest aus einem Sensorelement sowie einem Referenzsystem zum kontinuierlichen Abgleich mit dem Sensorelement besteht. Weiterhin ist eine modulare Anordnung zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen sowie zur Regulation eines Organismus, bestehend aus einer Menge von Einzelelementen, die den Anforderungen entsprechend zusammengesetzt sind, wobei die modulare Anordnung versehen ist mit einem Biochip, zumindest einem Controlling-System zur elektronischen Steuerung, aufladbaren Batterien, einer Sende- und Empfangsanlage und zumindest einer Einheit, bestehend aus einem Vorratsbehälter und einer Mikropumpe zur Ausschüttung von Substanzen.

DE 100 48 375 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine multifunktionale und multiparametrische Biochip-Anordnung, gemäß dem Oberbegriff des unabhängigen Patentanspruches 1.

[0002] Unter dem Begriff Biochip versteht man ein Produkt zur schnellen Erfassung und quantitativen und/oder qualitativen Bestimmung geringer Mengen einer oder mehrerer biologischer Substanzen. Die Anwendungen derartiger Biochips liegen vorwiegend in der Grundlagenforschung, der Umwelt- und Lebensmitteltechnologie, im pharmazeutischen und medizinischen Bereich sowie dem High Throughput Screening.

[0003] Im allgemeinen werden derartige Biochips mit verschiedenen Oberflächen zur Beschichtung mit DNA und Proteinen angeboten. Die Bindung erfolgt dabei meist kovalent, in selteneren Fällen aber auch elektrostatisch. So werden zum Beispiel durch Redoxreaktion die Thiolgruppen in Proteinen in Disulfidgruppen umgewandelt, oder es kommt über eine Reaktion von Aminogruppen in Proteinen mit Aldehydgruppen zu einer Bildung von Schiffsbasen.

[0004] Es werden verschiedene Verfahren zur anschließenden Mikrodetektion angeboten, wie z. B. optische Mikroverfahren, wie Fluoreszenz oder Chemolumineszenz, Oberflächen-Plasmonresonanz, die Messung der Änderung der molekularen Masse des auf dem Chip gebundenen Moleküls durch Veränderung des Refraktionsindex, oder elektrochemische Verfahren, mit deren Hilfe Änderungen im pH oder Redoxpotential schnell und empfindlich erfasst werden können.

[0005] Am weitesten verbreitet sind Glukosesensoren, die nach dem Prinzip der Clark-Elektrode arbeiten: dabei wird Glukose mit einem Protein erkannt. Die daraus erfolgende Reaktion wird amperometrisch gemessen. Die meisten Glukosesensoren, die auf Biochips aufgebracht werden, arbeiten nach diesem oder einem ähnlichen Prinzip.

[0006] Diese Messungen werden in der Regel extern vorgenommen, wobei der Teststreifen mit dem Sensor nur einmal verwendet wird.

[0007] Neuere Anwendungen gehen inzwischen dazu über, den Biochip inkorporal einzubringen. über einen Katheter wird dabei nicht nur das Meßsignal nach außen geführt, sondern es erfolgt auch die Infusion mit Insulin über diesen Katheter. Der wesentliche Nachteil dieser Vorgehensweise ist die Tatsache, daß der Meßkopf nach maximal drei Tagen ausgetauscht werden muss und daß bedingt durch die ständig offene Wunde des Katheteraustritts eine erhebliche Infektionsgefahr besteht.

[0008] Andere Systeme verwenden die Infrarot(IR)-Spektroskopie, wobei die Messungen sowohl intra-, als auch extrakorporal gemessen werden können. Bei IR-Messungen ist es jedoch schwierig, den genauen Glukosegehalt im Blut zu messen. Das Glukosesignal im Infraroten Bereich weist kaum ein charakteristisches Spektrum auf. Diese prinzipielle Ungenauigkeit versucht man mit erweiterten Meßmethoden wie Brechung und Signalmusteranalyse, zu minimieren. Der Vorteil dieser IR-Systeme gegenüber Protein-Biochemischen Messungen liegt in der relativen Unempfindlichkeit gegenüber Verschleiß- und Alterungsprozessen. Diesen realtiven Vorteilen steht jedoch die beschriebene hohe Unspezifität der Meßmethode bei Glukose gegenüber.

[0009] Aus dem Dokument US 4,822,336 ist eine Verfahren zur Bestimmung von Glukosewerten im Blut bekannt, bei dem Glukose aus einem peritonealen Fluid durch eine semipermeable Membran geführt wird und in eine geschlossene Kammer, wo die Glukose mit Hilfe einer Hefesuspension metabolisiert wird, um ein Kohlendioxidniveau zu erzeugen, das bestimmt wird, wobei in Antwort auf diese

Messung eine Insulininfusion angestoßen werden kann. Dieses Dokument offenbart darüber hinaus eine implantierbare Vorrichtung, mit einem Gehäuse, das eine erste geschlossene Kammer und eine zweite geschlossene Kammer aufweist. Diese Kammern sind durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt, welche für Glukose durchlässig ist, nicht jedoch für Körperzellen, große Moleküle (Proteine), u. ä..

[0010] Das Dokument US 5,101,814 offenbart Systeme, die implantierte, glukosesensitive Zellen verwenden, um den Glukosegehalt im Blut zu bestimmen. Die implantierten Zellen erzeugen dabei ein erfaßbares elektrisches oder optisches Signal, in Antwort auf Veränderungen in der Glukosekonzentration des sie umgebenden Gewebes. Das Signal wird dann erfaßt und interpretiert, um eine Ausgabe bezüglich des Blutzuckerwertes zu erzeugen. Darüber hinaus offenbart das Dokument Kapseln, die glukosesensitive Zellen sowie Elektroden zur Erfassung elektrischer Aktivitäten enthalten.

[0011] Das Dokument US 5,474,552 offenbart ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Aufrechterhaltung der Blutzuckerwerte einer Person, eines Tieres oder eines Gewebes innerhalb eines vorgegebenen Bereiches. Ein implantierter Sensor mit lebenden Zellen produziert dabei ein erfaßbares Signal, das mit der Konzentration von Glukose im Blut variiert. Ein Controller erfaßt das durch den Sensor erzeugte elektrische Signal und bestimmt, ob sich Glukosekonzentration innerhalb des vorgegebenen Bereiches befindet. Ist die Glukosekonzentration zu niedrig oder zu hoch, aktiviert der Controller eine Pumpe, durch die entweder Glukose, Glukagon oder Insulin ausgeschüttet wird, bis sich die Glukosekonzentration wieder im vorgegebenen Bereich befindet.

[0012] Das Dokument US 6,049,727 offenbart einen in vivo implantierbaren optischen Sensor, der das Spektrum der Blutbestandteile ermittelt und diese Spektren verarbeitet, um die Konzentration der Bestandteile der Körperflüssigkeit zu bestimmen. Der Sensor umfaßt eine optische Quelle sowie einen Detektor. Das von der optischen Quelle abgegebene Licht interagiert mit der Körperflüssigkeit und wird von dem Detektor aufgenommen. Der Sensor ist dabei vollständig implantiert und ist an Ort und Stelle angeordnet, um eine Mehrzahl von Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus einer einzigen in vivo Position zu ermöglichen.

[0013] Trotz dieser bestehenden und bekannten Konzepte besteht nach wie vor ein erheblicher Bedarf an der Weiterentwicklung von Biosensoren und Biosensoranordnungen, die zur Entlastung des Patienten einerseits längere Zeit in vivo eingebracht werden können, und die gleichzeitig eine verlässliche Messung z. B. der Glukosewerte des Patienten ermöglichen.

[0014] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Biochip sowie eine multifunktionale und multiparametrische Biochip-Anordnung vorzusehen, die inkorporal verwendet werden kann und in der Lage ist, Analysedaten online zu liefern.

[0015] Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des unabhängigen Patentanspruches 1 gelöst, wobei zweckmäßige Ausführungsformen durch die Merkmale der Unteransprüche beschrieben sind.

[0016] Vorgesehen ist ein Biochip mit einer Sensoreinheit zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen, insbesondere zur Messung der Bestandteile kapillaren, venösen und arteriellen Bluts, wobei der Biochip einer Mikropumpe, einem Controllerchip und einer Sendeeinheit und Empfangseinheit versehen ist und die Sensoreinheit zumindest ein Sensorelement sowie ein Referenzsystem zum kontinuierlichen Abgleich mit dem Sensorelement aufweist.

[0017] Das Sensorelement kann dabei in der Pumpkam-

mer oder aber in einer von der Pumpenkammer wegführenden Einrichtung der Pumpe angeordnet sein. Das Sensorelement ist dabei vorzugsweise derart angeordnet, daß es kontinuierlich mit zugepumpter Flüssigkeit versorgt werden kann.

[0018] Der Biochip nach Maßgabe der vorliegenden Erfindung basiert vorzugsweise auf einer polymeren Koppelungsmatrix, die aus einer definierten mit aktiven Molekülen beschichteten Matrix besteht. Die Sensoreinheit besteht dabei ebenso bevorzugt aus Enzymen und Rezeptorproteinen, die kovalent an einer Trägerschicht angebracht sind, wobei als Rezeptorproteine vorzugsweise thermophile Bakterien und/oder aber hypothermophile Bakterien (Archaeobakterien) zum Einsatz kommen können.

[0019] Die Trägerschicht ist bevorzugt mit einer Messeinheit für Spannungsänderung und/oder Strom verbunden und kann alternativ oder zusätzlich mit einer Messeinheit für eine Fluoreszenzmessung verbunden sein. Die Messeinheiten für Spannungsänderung und/oder Strom sowie für die Fluoreszenzmessung können dabei getrennt eingebaut oder aber gekoppelt sein.

[0020] Es ist vorgesehen, daß der Biochip subkutan in den Körper eingebracht wird. Er kann zur Messung vor allem des kapillaren, des venösen und des arteriellen Bluts dienen, wobei aber auch Messungen aller anderen Körperflüssigkeiten möglich sind.

[0021] Die Sensoreinheit besteht aus einem System mit dem eigentlichen Sensorelement, einem fakultativen Referenzsystem zum kontinuierlichen Abgleich mit der Sensoreinheit, einem fakultativen Einheit einer Mikropumpe, einem Controllerchip und einer Sende- und Empfangseinheit. Die Mikropumpe dient dabei der kontinuierlichen oder diskreten Zufuhr von Flüssigkeiten auf den Sensor.

[0022] Der Sensor ist entweder in der Pumpenkammer eingebracht, oder in einem wegführenden Teil von der Pumpenkammer und wird kontinuierlich mit zugepumpter Flüssigkeit versorgt. Oder er liegt frei im Flüssigkeitsstrom ohne Pumpe.

[0023] Die Sensoreinheit besteht aus Proteinen, die kovalent an einer Trägerschicht angebracht werden. Zusätzlich kann eine gezieltere Bindung erfolgen, die untereinander zwischen den einzelnen Biochips reproduzierbare Signale ermöglicht. Die Stabilität der benutzten Enzyme wird durch diese Bindungen stark erhöht, wobei auch Lipide, Polymere, etc. zur Stabilisierung beitragen können. Die zu untersuchenden Substanzen werden von den Rezeptorproteinen gebunden, die dadurch verändert werden.

[0024] Die Trägerschicht ist mit einer Messeinheit für Spannungsänderung und/oder Strom verbunden, sowie zusätzlich oder alternativ mit einer Messeinheit für eine Fluoreszenzmessung. Die beiden Messeinheiten können getrennt eingebaut und benutzt werden. Bei gemeinsamer Nutzung können die Messeinheiten zur exakteren Bestimmung der zu messenden Substanzen auch gekoppelt werden.

[0025] Zur weiteren Steigerung der Stabilität und damit auch zur dauerhaft hohen Qualität des ermittelten Signals werden Proteine aus thermophilen bzw. hypothermophilen Bakterien (Archaeobakterien) herangezogen. Damit erreicht man Langzeitstabilität und eine dauerhaftere Qualität der Signalerkennung sowie eine Qualitätserhöhung des gesamten Meßsystems.

[0026] Zusätzlich zur Sensoreinheit kann auch eine Referenzmessung erfolgen. Hierzu wird in einer Kaverne eine Menge Körperflüssigkeit der letzten Messung aufgehoben und zur nächsten Messung als Referenz herangezogen. Damit wird eine interne Referenz und eine interne Standardisierung und Eichung des jeweiligen Meßsignales während des Einsatzes ermöglicht.

[0027] Vorgesehen ist darüber hinaus eine modulare Anordnung zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen sowie zur Regulation eines Organismus, bestehend aus einer Menge von Einzelementen, die den Anforderungen entsprechend zusammengesetzt sind, wobei die modulare Anordnung besteht aus einem Biochip wie vorhergehend beschrieben, zumindest einem Controlling-System zur elektronischen Steuerung, aufladbaren Batterien, einer Sendeanlage, einer Empfangsanlage und zumindest einer Einheit bestehend aus einem Vorratbehälter und einer Mikropumpe zur Ausschüttung von Substanzen besteht.

[0028] Die modulare Anordnung und insbesondere der Biochip nach Maßgabe der Erfindung sollen dabei derart ausgebildet sein, daß sie inkorporal in den Körper eines Patienten oder eines Tieres eingebracht werden können. Dabei sind sie vorgesehen zur Online-Messung der Bestandteile in Körperflüssigkeiten. Diese Bestandteile können Proteine, Peptide, RNA, DNA (externe DNA), Viren, Bakterien, aber auch niedermolekulare Substanzen wie Glukose sein. Gemessen werden können ferner zusätzlich pH, Temperatur und Druck.

[0029] Das Controlling-System besteht dabei vorzugsweise aus einem Mikrochip (ASIC) und einer Sende- und Empfangseinheit, wobei die einzelnen Elemente untereinander vorzugsweise eine Rückkopplung besitzen.

[0030] Die Sensorelemente, die Mikropumpe sowie der Vorratsbehälter sind ebenso bevorzugt jeweils mit einem Sender versehen und können darüber hinaus auch jeweils mit einer Batterie versehen sein, die auf dem jeweiligen Element angebracht ist.

[0031] Die Batterien sind dabei derart ausgebildet, daß sie vorzugsweise durch Anlegen eines externen Feldes induktiv aufladbar sind. Der Ladungszustand der Batterie wird, wie jeder Zustand eines Elementes, kontrolliert und abrufbereit für ein Hauptsende- und Hauptempfangsteil (Hauptaußeneinheit) dargestellt. Bei Unterschreiten eines bestimmten Ladungszustandes wird ein Warnsignal an das Hauptempfangsteil gesendet. Dieses kann seinerseits durch akustische, visuelle Signale auf diesen Zustand aufmerksam machen und weitere Signale an weitere externe Stationen (Krankenhaus, Mobilfunkgeräte, Internet, Intranet) senden.

[0032] Der Vorratbehälter der erfindungsgemäßen Anordnung weist vorzugsweise einen definierten Auffüllpunkt oder -bereich zum Einführen eines Katheters oder einer Spritze auf, um ein Auffüllen des Vorratbehälters zu ermöglichen, wobei der definierte Auffüllpunkt oder -bereich weiter bevorzugt in der Form einer Membran ausgebildet ist. Die Auffüllungsmodalität erfolgt über ein aktives Verfahren. Die Spritze oder Kanüle wird in das definierte Andocksystem auf dem Reservoir eingesteckt. Die Auffüllung erfolgt alternativ über zwei Verfahren. Aktives Einspritzen von außen, wie auch durch Saugwirkung mit einer zweiten Pumpe (intern) wird die Flüssigkeit nach innen angezogen.

[0033] Der Vorratbehälter weist darüber hinaus an jedem seiner Ein- und Ausgänge Ventile auf, die ein übermäßiges Ausschütten der Substanz wie auch ein Eindringen z. B. von Körperflüssigkeit von außen verhindern.

[0034] Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Elementen ist vorzugsweise ein Hauptempfangsteil zum Empfang der Signale der einzelnen Sender auf den Elementen vorgesehen. Das Hauptempfangsteil weist dabei bevorzugt Einrichtungen zur Aufbereitung der empfangenen Signale, zur grafischen Darstellung und zur Weiterverarbeitung auf.

[0035] Die externe Weiterverarbeitung kann so aussehen, daß die Daten in einer Datenbank gespeichert werden. Die Daten können mit Zusatzinformationen versehen aufbereitet oder gefiltert werden. Das Hauptempfangsteil kann dabei



Signale über Mobilfunkeinrichtung und über Leitungen nach außen zu definierten Außenstationen weiterleiten. Diese Außenstationen können z. B. Einrichtungen eines Klinikums sein.

[0036] Zur Kommunikation zwischen den einzelnen Elementen kommt vorzugsweise ein Funksystem zum Einsatz, wobei die Kommunikation der einzelnen Elemente ebenso bevorzugt über verschlüsselte Protokolle erfolgt. Das Funksystem kann entsprechend den Anforderungen und Protokollen der Bluetooth® Technik gestaltet sein. Alternativ können andere Funkübertragungsprotokolle benutzt werden.

[0037] Die einzelnen Elemente der Anordnung, d. h. auch der Biochip als einzelnes Element, sind biologisch inert. Hierzu können die einzelnen Elemente unter einer geringen Spannung stehen, die Oberfläche der Elemente mit biologisch inaktiven Materialien ausgestattet sein und/oder die Oberfläche der Elemente hydrophob sein, damit keine Wechselwirkung mit körpereigenen Substanzen (Immunantwort, Fresszellen) erfolgt.

[0038] Mit dieser modularen Anordnung wird eine kontinuierliche Langzeitmessung ermöglicht. Die Elemente der Anordnung können mehrere Jahre in vivo eingebracht werden, ohne daß sie ausgewechselt werden müssen.

[0039] Damit wird ein kontinuierliches Monitoring des Allgemeinzustands und gegebenenfalls eine Regulation durch Ausschüttung von geeigneten Substanzen aus dem Vorratsbehälter ermöglicht.

[0040] Der Aufnahmeort jedes einzelnen Elementes wird den Erfordernissen und Gegebenheiten angepasst. Die Sensoreinheit (Biochip, Sensorphalanx) wird in einem Bereich mit arteriellem, venösem oder kapillarem Blut subkutan oder intraportal angebracht.

[0041] Das Hauptempfangsteil der einzelnen Sendestationen ist dabei außerhalb des Körpers vorgesehen.

[0042] Die Messmöglichkeiten reichen, je nach Ausbaustufe des Sensors, von einer eindimensionalen Messung (z. B. Glucose, HbA1c), bis hin zu einer Messung für eine multiparametrischen Protein-Expressionsanalyse.

[0043] Die Glukosemessung kann z. B. für ein Monitoring bei der Insulinbehandlung herangezogen werden.

[0044] Jedes Element kann eine interne Kontrolle über seinen internen Zustand haben. Das Element kontrolliert sich selber. Damit ist eine Sicherung des internen Zustands des Elementes jederzeit ermöglicht. Auch eine Verschiebung der Empfindlichkeit des Biochips kann registriert werden und durch Rückkopplung dem internen Element bei der Ausschüttung von Substanzen mitgeteilt werden.

[0045] Das jeweils interne Kontrollteil eines jeweiligen Elementes kann auf Anforderung (Signal) von außen den internen Zustand melden.

[0046] Die modulare Anordnung nach Maßgabe der Erfindung kann Auskunft über den Füllstand der Vorratsbehälter geben. Sie kann Auskunft geben über die Menge der verabreichten Substanz pro Zeiteinheit. Sie gibt Auskunft über die Empfindlichkeit der Messung und über die gemessenen Werte im Blut, sowie die Referenzmessung auf dem Chip.

[0047] Die interne (Funk-) Kommunikationen, gestattet es den Elementen, nach definierter Zeit die Verbindung aufzunehmen und einen internen Kontrollzustand über sich selbst, sowie einen Zustandsbericht durch kontinuierliche wie Einzelspotmessung des zu untersuchenden Systems zu vermitteln.

[0048] Durch die modulare Anordnung nach Maßgabe der vorliegenden Erfindung zeigt eine Messqualität, die sich von anderen Systemen durch die reproduzierbare Genauigkeit der erhaltenen Signale, wie auch seine Langzeitstabilität unterscheidet. Diese Stabilität wird einerseits durch geometrische Anordnungen des Sensors (Vorschalten eines Fil-

ters), andererseits durch Einsatz von Proteinen aus Hochtemperatur-Bakterien (Archaeobakterien) erzielt. Das Messprinzip arbeitet dabei nach einer gekoppelten Sensorik von Proteinaktivierung mit Signalaufnahme durch Fluoreszenzmethoden oder mit amperimetrischer Messung.

[0049] Die Anforderungen an ein implantierbares Biochip System unterscheiden sich zum Teil deutlich von den extrakorporalen Systemen mit einer vergleichbaren Funktionalität. Die Qualität der Signale, wie die Stabilität der Signalempfindlichkeit, ist kritisch für den Einsatz des Gesamtsystems. Weitere charakteristische Vorteile der vorliegenden Erfindung sind

- extrakorporale Steuermöglichkeit
- Messprotokolle werden an externe Kontroll- und Vorsorgeeinheiten weitergeleitet
- Umfangreiche Funktionalität (im Vergleich zu einem extrakorporalen System)
- zuverlässiger Einsatz
- sehr hohe Zuverlässigkeit der Einzelkomponenten, wie des Gesamtsystems
- Protokollierung mit Kontrollmöglichkeiten
- Referenzierung des Signals mit internen Abgleich
- Qualität der Signalerkennung
- Langzeitstabilisierung der Biosensorik
- Immobilisierung von Bauteilen, die mit Körperoberflächen und Flüssigkeiten in Berührung kommen
- hoher Signal/Rauschabstand durch Messung kombinierter Reaktionsmechanismen
- hohe Lebensdauer
- hoher Miniaturisierungsgrad
- Geringer Energieverbrauch
- Geringe Größe
- Geringes Gewicht

[0050] Weitere Eigenschaften und Vorteile der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung im Zusammenhang mit den beigefügten Zeichnungen; darin zeigt:

[0051] Fig. 1 die schematische Darstellung einer modularen Anordnung zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen;

[0052] Fig. 2 die Darstellung der Ausführungsform eines Biochip in Aufsicht;

[0053] Fig. 3 die Darstellung der Ausführungsform des Biochip nach Fig. 2 in dreidimensionaler Darstellung; und

[0054] Fig. 4 die Darstellung der Ausführungsform des Biochip nach Fig. 2 in Untersicht.

[0055] Die Fig. 1 zeigt die schematische Darstellung einer modularen Anordnung zur Messung der Bestandteile, im wesentlichen bestehend aus einem Biochip 2 und einem Hauptaußenteil 4. Der Biochip 2 ist versehen mit einer Sensoreinheit 6 zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen, insbesondere zur Messung der Bestandteile von kapillarem, venösem und arteriellem Blut. Die Sensoreinheit 6 besteht dabei aus zumindest einem Sensorelement 8 sowie einem Referenzsystem 10 zum kontinuierlichen Abgleich mit dem Sensorelement. Der Biochip 2 weist darüber hinaus eine Mikropumpe 12, einen Controllerchip 14 und eine Sende- und Empfangseinheit 16 zur Kommunikation mit dem Hauptaußenteil 4, das eine entsprechende Kommunikationseinheit 4a versehen ist. Es ist vorgesehen, daß der Biochip 2 unter der Haut 18 in den Körper eingebracht ist. Er kann zur Messung vor allem des kapillaren, des venösen und des arteriellen Bluts dienen, wobei aber auch Messungen aller anderen Körperflüssigkeiten möglich sind.

[0056] Das Sensorelement 8 ist in der dargestellten Aus-

führungsform in der Pumpkammer der Pumpe 12 angeordnet, wodurch es kontinuierlich mit zugepumpter Körperflüssigkeit versorgt werden kann.

[0057] Der Biochip der dargestellten Ausführungsform basiert vorzugsweise auf einer polymeren Kopplungsmatrix, die aus einer definierten mit aktiven Molekülen beschichteten Matrix besteht. Alternativ wäre es aber auch denkbar die Matrix vollständig wegzulassen. Das Sensorelement 8 besteht aus Rezeptorproteinen, die kovalent an einer Trägerschicht angebracht sind, wobei als Rezeptorproteine thermophile Bakterien und/oder aber hypothermophile Bakterien (Archaeobakterien) zum Einsatz.

[0058] Das Sensorelement 8 ist mit einer (nicht dargestellten) Messeinheit für Spannungsänderung und/oder Strom verbunden und ist zusätzlich mit einer (nicht dargestellten) Messeinheit für eine Fluoreszenzmessung verbunden. Die Messeinheiten für Spannungsänderung und/oder Strom sowie für die Fluoreszenzmessung können dabei getrennt eingebaut oder aber gekoppelt sein.

[0059] Die modulare Anordnung nach Fig. 1 sind darüber hinaus aufladbare Batterien 20 vorgesehen, die die Anordnung mit der notwendigen Energie versorgt. Die Batterien 20 sind dabei derart ausgebildet, daß sie durch Anlegen eines externen Feldes induktiv aufladbar sind. Der Ladungszustand der Batterie wird, wie jeder Zustand eines Elementes, kontrolliert und abrufbereit für das Hauptaußenteil 4 dargestellt. Bei Unterschreiten eines bestimmten Ladungszustandes wird ein Warnsignal an das Hauptaußenteil 4 gesendet. Dieses kann seinerseits durch akustische, visuelle Signale auf diesen Zustand aufmerksam machen und weitere Signale an weitere externe Stationen (Krankenhaus, Mobilfunkgeräte, Internet, Intranet) senden.

[0060] Die einzelnen Elemente der Anordnung nach Fig. 1 besitzen untereinander vorzugsweise eine Rückkopplung, die hier über Funkverbindungen 22 realisiert ist. Zur Kommunikation zwischen den einzelnen Elementen kommt ein Funksystem zum Einsatz, wobei die Kommunikation der einzelnen Elemente ebenso bevorzugt über verschlüsselte Protokolle erfolgt. Das Funksystem ist dabei entsprechend den Anforderungen und Protokollen der Bluetooth® Technik gestaltet.

[0061] Die einzelnen Elemente der Anordnung, d. h. auch der Biochip 2 als einzelnes Element, sind biologisch inert, damit keine Wechselwirkung mit körpereigenen Substanzen (Immunantwort, Fresszellen) erfolgt.

[0062] Der Aufnahmeort jedes einzelnen Elementes wird den Erfordernissen und Gegebenheiten angepasst. Die Sensoreinheit 6 (Biochip, Sensorphalanx) wird in einem Bereich mit arteriellem, venösem oder kapillarem Blut subkutan oder intraportal angebracht.

[0063] Das Hauptempfangsteil 4 der einzelnen Sendestationen ist dabei außerhalb des Körpers vorgesehen.

[0064] Die interne (Funk-) Kommunikationen, gestattet es den Elementen, nach definierter Zeit die Verbindung aufzunehmen und einen internen Kontrollzustand über sich selbst, sowie einen Zustandsbericht durch kontinuierliche wie Einzelpotmessung des zu untersuchenden Systems zu vermitteln. Alternativ wird das System von außen zur Kontaktaufnahme aktiviert.

[0065] Die Fig. 2 zeigt die Darstellung einer konkreteren Ausführungsform eines Biochip 2, wie er in der Anordnung nach Fig. 1 Anwendung finden kann. Der Biochip 2 weist dabei zwei Batterien bzw. Transponder 20 auf, die beidseitig des Biochip angeordnet sind. Zwischen den Batterien/Transpondern 20 ist (von links nach rechts) eine Antenne 16 sowie ein Bluetooth®-Chip 24 als Send-/Empfangseinheit bzw. als Kommunikationseinheit, sowie ein Controller (ASIC) 14 vorgesehen. Alle Elemente sind in der dargestell-

ten Ausführungsform des Biochip der Fig. 2 dabei über Leitungen 26 miteinander verbunden.

[0066] Die Fig. 3 zeigt die schematische Darstellung des Biochip 2 nach Fig. 2 in einer dreidimensionalen Ansicht.

Gleiche Elemente sind dabei mit gleichen Bezugszeichen versehen. Wie der Fig. 3 zu entnehmen ist, ist auf einer Ebene unterhalb der bezüglich Fig. 2 beschriebenen Elemente die Sensorik des Biochip 2 vorgesehen. Wiederum von links nach rechts gesehen ist dabei ein Biosensor 8 vorgesehen, der mit einer Meßeinheit für die amperimetrische Messung 28 sowie einer Meßeinheit für eine Referenzmenge z. B. Glukose als Referenzsystem 10 verbunden ist. Zwischen der Ebene der Elemente der Fig. 2 und der Sensorik des Biochip 2 ist eine Verbindungseinheit 32 vorgesehen, die eine Kommunikation zwischen den Elementen der beiden Ebenen ermöglicht.

[0067] Der Fig. 4 schließlich ist eine Unteransicht des Biochip 2 dargestellt. Entsprechende Elemente tragen dabei wiederum entsprechende Bezugszeichen. Neben dem Biosensor 8 ist der Fig. 4 eine Mikropumpe 12 zu entnehmen, mit einer Einlaßöffnung 12a und einer Auslaßöffnung 12b, durch die der Biosensor 8 mit der zu messenden Körperflüssigkeit in Kontakt kommt. Der Fig. 4 ist darüber hinaus eine weitere Mikropumpe 32 zu entnehmen, die dazu dient, eine in dem weiterhin vorgesehenen Reservoir 34, z. B. für Glukose, Insulin, etc. enthaltene Substanz kontrolliert in den Körper abzugeben.

[0068] Wie den Fig. 1 bis 4 ohne weiteres zu entnehmen ist, bilden die Elemente des Biochip eine äußerst kompakte Einheit, die ohne weiteres über längere Zeit in den Körper eines Patienten implantiert belassen werden kann.

#### Patentansprüche

1. Biochip mit einer Sensoreinheit (6) zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen, insbesondere zur Messung der Bestandteile des kapillaren, venösen und des arteriellen Bluts, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Biochip mit einer Mikropumpe (12), einem Controllerchip (14) und einer Send- und Empfangseinheit (16) versehen ist und die Sensoreinheit (6) zumindest aus einem Sensorelement (8) sowie einem Referenzsystem (10) zum kontinuierlichen Abgleich mit dem Sensorelement (8) besteht.
2. Biochip nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Sensorelement (8) in der Pumpkammer der Mikropumpe (12) angeordnet ist.
3. Biochip nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Sensorelement (8) in einer von der Pumpkammer wegführenden Einrichtung angeordnet ist.
4. Biochip nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Sensorelement (8) derart angeordnet ist, daß es kontinuierlich mit zugepumpter Flüssigkeit versorgt werden kann.
5. Biochip nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er auf einer polymeren Kopplungsmatrix basiert, die aus einer definierten, beschichteten Matrix besteht.
6. Biochip nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensoreinheit (6) aus Enzymen und, Rezeptorproteinen besteht, die kovalent an einer Trägerschicht angebracht sind.
7. Biochip nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Rezeptorproteine thermophile Bakterien zum Einsatz kommen.
8. Biochip nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Rezeptorproteine hypothermophile Bakterien (Archaeobakterien) zum Einsatz kommen.

9. Biochip nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht mit einer Messeinheit für Spannungsänderung und/oder Strom verbunden ist
10. Biochip nach Anspruch 6 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerschicht mit einer Messeinheit für eine Fluoreszenzmessung verbunden ist. 5
11. Biochip nach einem der Ansprüche 6 und 9 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Messeinheiten für Spannungsänderung und/oder Strom sowie für die Fluoreszenzmessung getrennt eingebaut sind. 10
12. Biochip nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Messeinheiten für Spannungsänderung und/oder Strom sowie für die Fluoreszenzmessung gekoppelt sind.
13. Modulare Anordnung zur Messung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten oder Zellkulturen sowie zur Regulation eines Organismus, bestehend aus einer Menge von Einzelementen, die den Anforderungen entsprechend zusammengesetzt sind, dadurch gekennzeichnet, daß die modulare Anordnung versehen ist mit einem Biochip (2) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, zumindest einem Controlling-System (14) zur elektronischen Steuerung, aufladbaren Batterien (10), einer Sende- und Empfangsanlage (16) und zumindest einer Einheit bestehend aus einem Vorratbehälter und einer Mikropumpe zur Ausschüttung von Substanzen. 25
14. Anordnung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Controlling-System aus einem Mikrochip (ASIC) und einer Sende- und Empfangseinheit besteht. 30
15. Anordnung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Elemente untereinander eine Rückkopplung besitzen.
16. Anordnung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensorelemente, die Mikropumpe sowie der Vorratsbehälter jeweils oder gemeinsam mit einem Sender versehen sind. 35
17. Anordnung nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß jedes Einzelement mit den aufladbaren Batterien (10) verbunden ist. 40
18. Anordnung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Batterien (20) derart ausgebildet sind, daß sie durch Anlegen eines externen Feldes induktiv aufladbar sind.
19. Anordnung nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorratbehälter einen definierten Auffüllpunkt/-bereich zum Einführen eines Katheters oder einer Spritze aufweist, um ein Auffüllen des Vorratbehälters zu ermöglichen. 45
20. Anordnung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der definierte Auffüllpunkt/-bereich in der Form einer Membran ausgebildet ist. 50
21. Anordnung nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorratbehälter Ventile an jedem seiner Ein- und Ausgänge aufweist, die ein übermäßiges Ausschütten der Substanz wie auch ein Eindringen z. B. von Körperflüssigkeit von außen verhindern. 55
22. Anordnung nach einem der Ansprüche 13 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein Hauptempfangsteil (4) zum Empfang der Signale der einzelnen Sender vorgesehen ist. 60
23. Anordnung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Hauptempfangsteil Einrichtungen zur Aufbereitung der empfangenen Signale, zur grafischen Darstellung und zur Weiterverarbeitung aufweist. 65
24. Anordnung nach einem der Ansprüche 22 und 23, dadurch gekennzeichnet, daß zur Kommunikation zwi-

schen den einzelnen Elementen ein Funksystem zum Einsatz kommt.

25. Anordnung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Kommunikation der einzelnen Elemente über verschlüsselte Protokolle erfolgt.

26. Anordnung nach einem der Ansprüche 13 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Elemente biologisch inert sind.

27. Anordnung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Elemente unter eine geringen Spannung stehen.

28. Anordnung nach einem der Ansprüche 26 und 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der Elemente mit biologisch inaktiven Materialien ausgestattet sind.

29. Anordnung nach einem der Ansprüche 26 und 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der Elemente hydrophob ist.

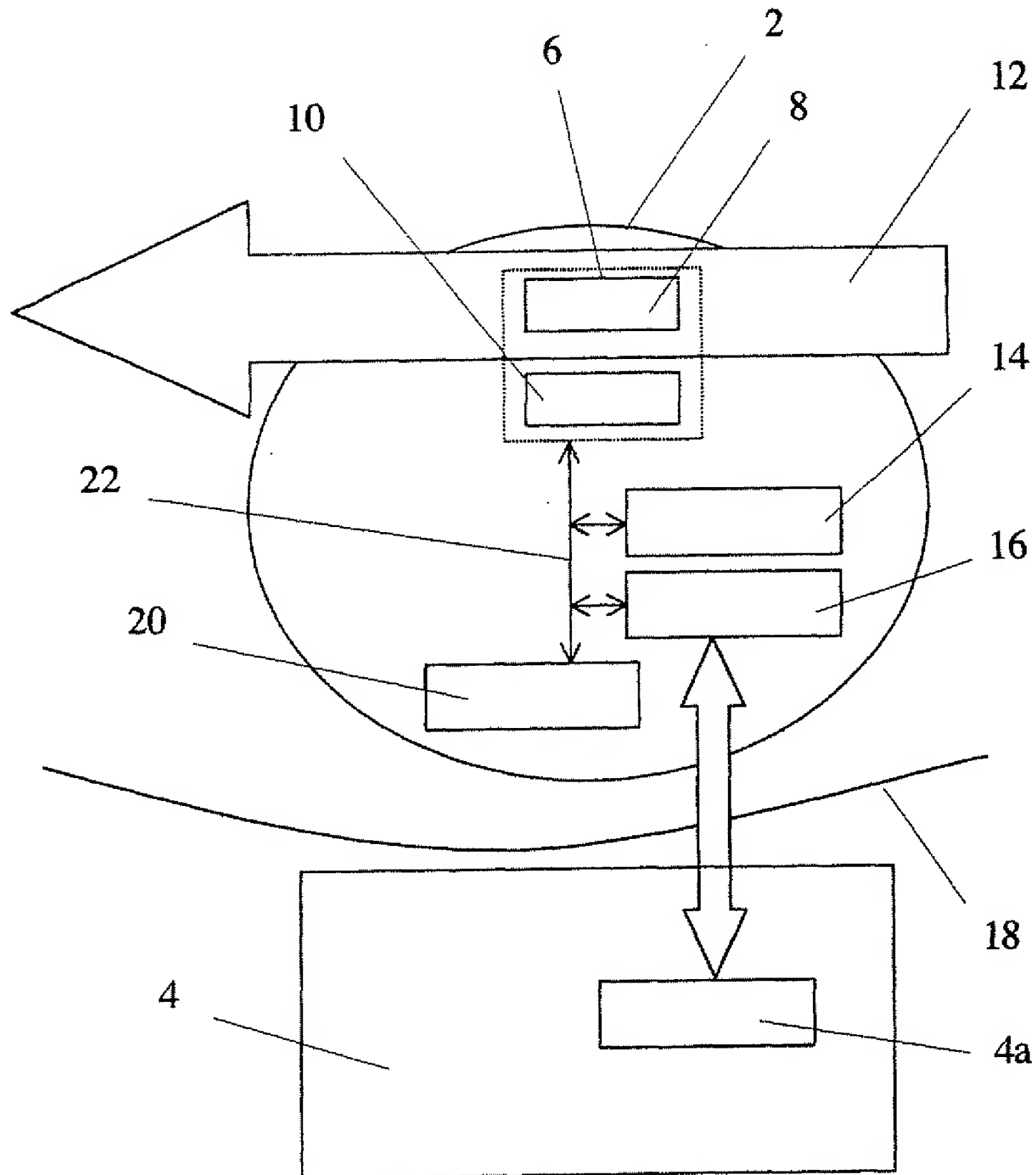
---

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

---

- Leerseite -

Fig. 1





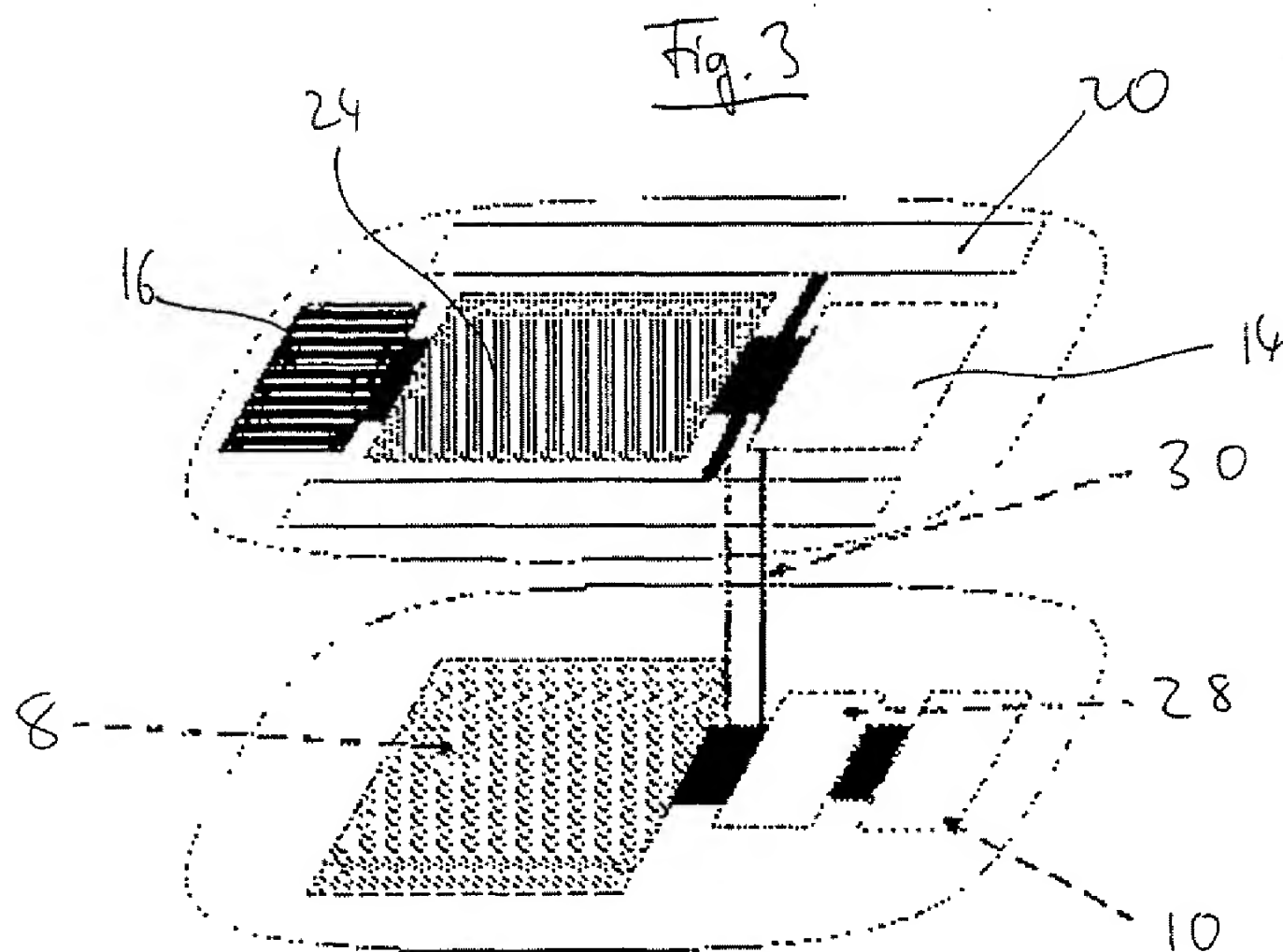
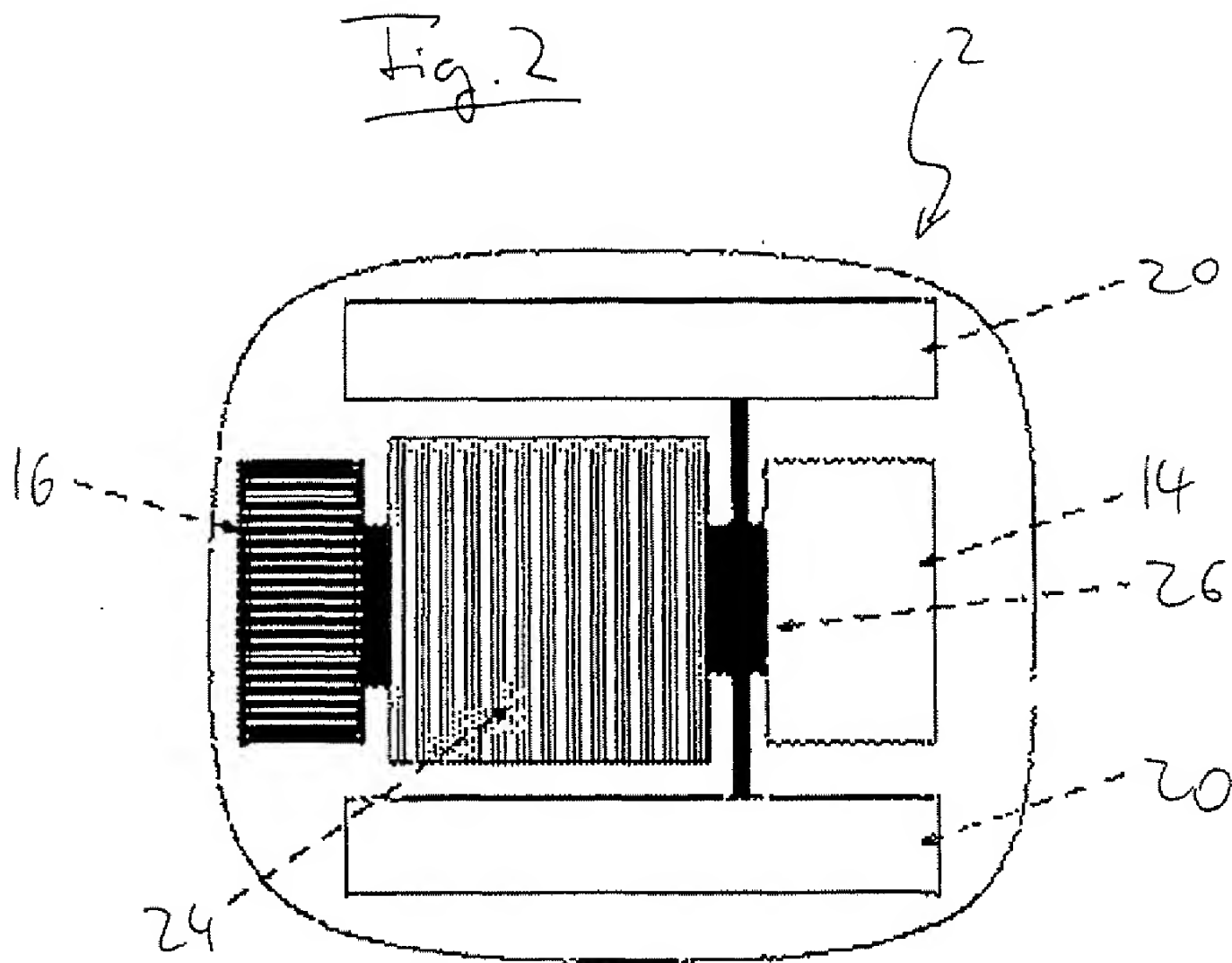


Fig. 4

